



### Metastazik Oral Melanomlu Bir Köpekte Sitopatolojik Bulgular

Gülay YÜZBAŞIOĞLU ÖZTÜRK<sup>1,a</sup>, Hazal ÖZTÜRK GÜRGEN<sup>1,b</sup>, Belgi NASİBOĞLU<sup>2,c</sup>, Funda YILDIRIM<sup>1,d</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul-TÜRKİYE

<sup>2</sup>VetPetite Veteriner Kliniği, Girne-KKTC

ORCID No: <sup>a</sup>0000-0002-1761-0409; <sup>b</sup>0000-0003-2748-6189; <sup>c</sup>0000-0002-8921-718X; <sup>d</sup>0000-0001-9755-8198

**Sorumlu yazar:** Gülay YÜZBAŞIOĞLU ÖZTÜRK; E-posta: gulayoz@istanbul.edu.tr

**Atıf yapmak için:** Yüzbaşıoğlu Öztürk G, Öztürk Gürgen H, Nasıboğlu B, Yıldırım F. Metastazik oral melanomlu bir köpekte sitopatolojik bulgular. Erciyes Univ Vet Fak Derg 2021; 18(3): 231-234

**Öz:** Oral malign melanomlar, köpeklerin ağız tümörleri arasında en sık rastlanılan tümörlerdir. Hızlı büyüme gösterirler, bölge lenf yumrusu ve uzak metastaz oranı yüksektir ve kötü prognoza sahiptirler. Olguda ağız boşluğunda evre 4 malign melanom teşhis edilen 13 yaşlı, erkek, Golden Retriever ırkı köpekte klinik, sitolojik, makroskopik ve mikroskopik bulgular değerlendirildi ve sonuçlar güncel literatür bilgisi ile tartışıldı. Oral tümörlerin tanısında sitolojik teşhisin, hastalığın erken tanısında önemli yere sahip olabileceği ve hastanın yaşam süresi ve kalitesi üzerine olumlu etkisi olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Köpek, malign melanom, oral, prognoz, sitoloji

#### Cytopathological Findings in a Dog With Metastatic Oral Melanoma

**Abstract:** Oral malignant melanomas are the most common canine oral tumors. They have rapid growth rate, and potential to metastasis to lymph node and distant tissues in a short time. Therefore malignant melanomas have a poor prognosis. In the case, clinical, cytological, macroscopic and microscopic findings were evaluated in a 13-year-old, male, Golden Retriever dog malignant melanoma in stage 4 in the oral cavity, and the findings were discussed in light of current literature knowledge. It was thought that cytological diagnosis in the diagnosis of oral tumors may be important in the early diagnosis of these tumors and may have a positive effect on the life span and life quality of the patient.

**Keywords:** Cytology, dog, malign melanoma, oral, prognosis

#### Giriş

Oral neoplaziler köpeklerde görülen neoplaziler arasında dördüncü sırada yer almaktadır ve bunların arasından malign melanomlar ağız boşluğunda görülen tümörlerin %56'sını oluşturur (Brodey, 1960; Millanta ve ark., 2002; Ramos-Vara ve ark., 2000). Oral boşlukta gözlenen melanomlar hemen daima maligndir, hızlı büyüme gösterir ve kötü prognoza sahiptirler. Teşhis sırasında genellikle bölge lenf yumrusu metastazı bulunur. Başlıca gingiva epiteli ve daha az oranda lingual, bukkal, faringeal, tonsiller ve damak epiteli köken alırlar. Birçok araştırmada Cocker Spaniel, miniature Poodle, Anatolian Sheepdog, Gordon Setter, Chow Chow ve Golden Retriever için ırk dispoziyonu olduğu ve buna ek olarak ağız bölgesi yoğun pigmentasyonlu köpeklerin de risk grubunda olduğu bildirilmiştir. Veteriner literatürde malign melanoma, histolojik olarak hücre tipine göre, poligonale hücrelerden oluşan epiteloide tip, içi hücrelerden oluşan fusiform tip ve her iki hücre tipinin de gözleendiği miks tip olarak sınıflandırılır (Munday, 2017; Ramos-Vara, 2000). Oral malign melanomlar genellikle 9 yaş üstü köpeklerde görülmekle beraber ortalama görülme yaşı 11.4 olarak bildirilmiştir (Bergman, 2007;

Munday, 2017; Smith ve ark., 2002).

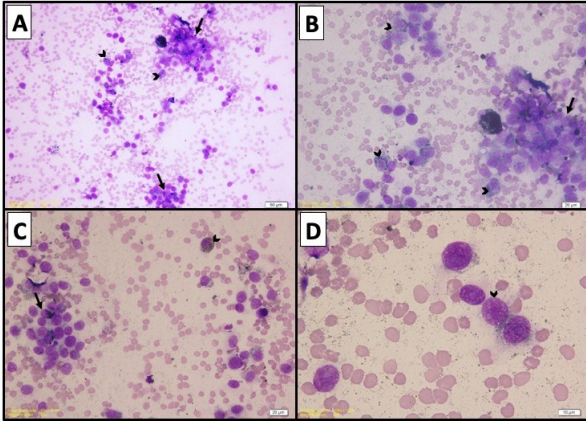
Sitolojik muayene veteriner hekimlikte rutin olarak kullanılan diyagnostik araçlardandır ve teşhiste birçok avantajı olan bir tekniktir. Oral melanomların teşhisinde ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) örneklerinin histopatolojik teşhis ile yüksek oranda uyumlu olduğu bildirilmiştir (Bonfanti ve ark., 2015; Felizzola ve ark., 1999; Gishleni ve ark., 2006).

Bu olgu sunumunun amacı, sitolojik muayenenin oral melanomların teşhisindeki önemini vurgulanması ve oral malign melanom teşhis edilen köpekte makroskopik ve mikroskopik bulguların tanımlanmasıdır.

#### Olgu

Fakültemiz hayvan hastanesine iştahsızlık ve durgunluk şikâyeti ile getirilen 13 yaşlı, erkek, Golden Retriever ırkı hastanın klinik muayenesinde submandibular lenf yumrusunda büyüme, kaşeksi ve genel durum bozukluğu saptandı. Lenfadenopati varlığı sebebi ile ilgili lenf yumrusundan İİAB örnekleri alındı ve sitolojik muayene için patoloji laboratuvarına gönderildi. Biyopsi materyalinden hazırlanan preparatlar havada kurutulmuş tespit edildi, May-Grünwald Giemsa (MGG) yöntemi ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi. Lenf yumrusunun İİAB'den hazırlanan

sitolojik yaymada lenfositlerin yanı sıra, zeminde dağınık ve yoğun miktarda koyu gri-siyah renkli pigment izlendi. Sitolojik preparatlarda çok sayıda neoplastik hücre, yer yer kümeler halinde ve yer yer tek olarak dökülmüş halde izlendi. Neoplastik hücrelerin, belirgin anizokaryozis gösteren, yuvarlak morfolojili, çoğunda belirgin intra-sitoplazmik koyu gri-siyah renkte pigment bulunan, yuvarlak çekirdeğe sahip hücreler olduğu izlendi. Çekirdekçikler belirgin ve bazı hücrelerde birden fazla sayıda idi (Şekil 1A, 1B).



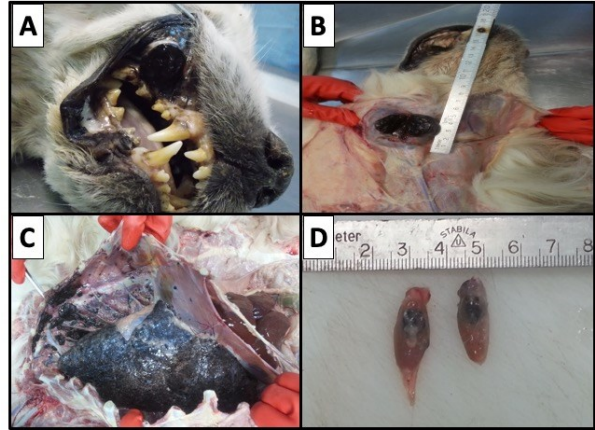
**Şekil 1.** Lenf yumrusunun ince iğne aspirasyon biyopsisinden hazırlanan sitolojik yayma (MGG). **A:** Zeminde dağınık biçimde ve neoplastik hücre sitoplazmalarında (ok başı) koyu gri-siyah renkli pigment ve tek tek veya gruplar halinde dökülmüş neoplastik hücreler (ok), Bar=50 µm, **B:** Şekil 1A'daki fotoğrafın 40x büyütmedeki görüntüsü. Kümeler halinde dökülmüş neoplastik hücreler (ok) ve intrasitoplazmik pigment içeren neoplastik hücreler (ok başı), Bar=20 µm, **C:** Gruplar halinde (ok) veya tek tek dökülmüş neoplastik hücreler ve intrasitoplazmik pigment birikimleri (ok başı), Bar=20 µm, **D:** Yuvarlak çekirdek yapısında ve birden fazla çekirdek taşıyan belirgin anizokaryozis gösteren, intrasitoplazmik koyu gri-siyah renkli pigment içeren neoplastik hücreler (ok başı), Bar=10 µm.

Sitolojik muayene bulguları kliniğe bildirildi ve klinik muayenesi devam eden hastanın yeniden gözden geçirilmesi sırasında ağız boşluğunda sağ maksilla bukkal yüzde, molar diş hizasında, diş eti üzerinde 2.3 cm çapında, dışarıya doğru taşkın, koyu kahve-rengi-siyah renkli, yumuşak kıvamlı kitle belirlendi. Hasta, doku biyopsisi için yönlendirildi.

Bu sırada klinik değerlendirmede; hemogram ve biyokimya testlerinde non-rejeneratif anemi, lökositosis, monositosis ile birlikte üre ve kreatin değerlerinde artış saptandı. Radyografik görüntüleme akciğerde tüm loblarda generalize durumda, miliyer dağılımlı, hiperekoik odaklar tespit edildi.

Genel durumu süratle bozulan hasta bir hafta sonra kaybedildi ve sistemik nekropsi prosedürü uygulandı.

Nekropside; maksillar gingivada primer odak olduğu düşünülen 2.3 cm çapında, koyu kahve-siyah renkli kitle tespit edildi (Şekil 2A). İlgili bölgede submandibular lenf yumrusunun 2 cm çapına ulaştığı ve kesit yüzünün ise koyu kahve-siyah renkli olduğu izlendi (Şekil 2B). Torasik vissera, plevra, interkostal kaslar, diyafram, sağ ve sol kalpte odaklar şeklinde, akciğerin tüm loblarında yaygın biçimde en büyüğü 1.5 cm en küçüğü 0.1 cm olmak üzere farklı büyüklüklerde, kabarık ve parlak nodüller şeklinde çok sayıda metastatik odak gözlemlendi (Şekil 2C). Mediastinal lenf yumrusunda tutulum izlendi. Benzer odaklar abdominal kaslar ve ekstremiteler kasları, tiroid bezi (Şekil 2D), hipofiz, pankreas, sağ böbrek korteksi ve üreterinde de izlendi. Nekropside tümör dokusu ve organlardan alınan örnekler rutin doku takip işlemlerinden geçirildi, parafin bloklara gömüldü, 4-5 µm kalınlığında alınan doku kesitleri Hematoksilin & Eozin (H&E) ile boyanarak histopatolojik olarak incelendi.

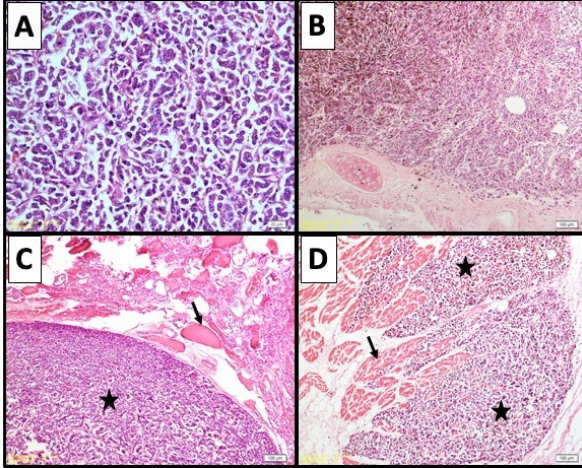


**Şekil 2.** Makroskobik görünüm. **A:** Sağ hemimaksilla yerleşimli primer tümör, **B:** Submandibular lenf yumrusu kesit yüzü, tümör metastazı nedeni ile koyu kahverengi-siyah görünümde, **C:** Akciğerde ve mediastinumda yaygın metastatik odakların görünümü, **D:** Tiroid bezinde her iki lobda, 0.5 cm çaplı metastatik odaklar.

Mikroskobik incelemede, primer tümörün subepitelyal sınırdaki yerleştiği, ince fibrovasküler stromayla lobüler yapıya ayrıldığı ve yoğun hücresel karakterde olduğu izlendi. Tümör dokusunu oluşturan neoplastik hücrelerin belirgin hücre sınırlarına sahip, poligonalden iğsiye değişen morfolojide, ileri derecede atipik olduğu izlendi. Neoplastik hücreler sentral yerleşimli, yuvarlakta ovale değişen çekirdek ve bir ya da birden fazla belirgin çekirdekçiğe sahip olmakla birlikte, çok miktarda koyu kahve-siyah renk melanin pigmenti içeren bol ve hafif bazofilik sitoplazma yapısına sahipti (Şekil 3A).

Makroskobik bakıda kitle izlenen çeşitli doku ve organlarda, benzer morfolojide neoplastik hücrelerden oluşan metastaz odakları (Şekil 3B, 3C, 3D) tespit

edildi. Makroskobik bulgu göstermemesine rağmen karaciğerde disse aralıklarında mikroskobik metastazlara rastlandı.



**Şekil 3.** Ağız boşluğundaki primer tümörün ve farklı organlardaki metastatik neoplastik hücrelerin mikroskobik görünümü, H&E. **A:** Primer tümör, intrasitoplazmik melanin pigmenti içeren bol sitoplazmalı, yuvarlaklardan ovale değişen çekirdeğe sahip poligonaldaki neoplastik hücreler, Bar=20 µm, **B:** Akciğer dokusunda metastaz odağı, Bar=100 µm, **C:** Tiroid dokusunda metastaz odağı (yıldız), basınç nedeni ile kolabe olmuş troid follikülleri (ok), Bar=100 µm, **D:** Abdominal kaslara infiltre olmuş durumda metastatik neoplastik doku (yıldız), kas dokusu (ok) Bar=100 µm.

Mikroskobik değerlendirme sonucunda primer tümöre yüksek dereceli malign melanom, evre IV (T2N1M1) (WHO) tanısı verilmiştir.

### Tartışma ve Sonuç

Bu sunumda, oral malign melanom teşhis edilen bir köpekte klinik, sitolojik, makroskobik ve mikroskobik bulgular değerlendirilmiştir. Veteriner hekimlikte oral melanomlar, köpeklerin oldukça yaygın izlenen ve kötü prognoza sahip tümörlerindedir (Munday, 2017). Literatürde özellikle Golden Retriever ve Labrador Retriever ırkı köpekler için predispozisyon bildirilmektedir (Hahn ve ark., 1994). Çeşitli makalelerde oral melanomun 1-17 yaşlı köpeklerde teşhis edildiği, ancak genellikle 10 yaşından büyük hayvanlarda görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Beşeri literatürde olduğu gibi erkek köpeklerde de cinsiyet predispozisyon varlığı belirtilmiştir (Brodey, 1960; Munday, 2017; Ramos-Vara, 2000; Vos, 1987). Bu olguda hastanın ırk, yaş ve cinsiyet bulguları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Veteriner klinikte ağız boşluğunun muayenesi genellikle düzenli yapılmadığı için ağız lezyonları gözden kaçabilir. Salivasyon, halitozis, ekzoftalmus ve yüzde şişme gibi klinik semptomlar ortaya çıktığında ise

genellikle tümör ileri evreye ulaşmış olur (Schultheiss, 2006). Oral malign melanomlar hızlı büyüme eğilimi, yüksek lokal invazyon kapasitesi ve bölge lenf yumrularına erken metastaz ile karakterize tümörlerdir, bu nedenle erken teşhis hastanın prognozu açısından oldukça önemlidir. Oral melanomların, primer odağın teşhisi sırasında %58-74 oranında bölge lenf yumrularına, %14-67 oranında akciğere ve %65 oranında tonsillere metastaz yaptığı, ayrıca bölge lenf yumrularına metastaz bulunan köpeklerde yaşam süresi, metastaz bulunmayan köpeklerle göre daha kısa olduğu bildirilmiştir (Brodey, 1960; Esplin, 2008; Williams, 2003). Literatürde metastaz bildirilen organlara ek olarak bu olguda kafatası kemiklerine ve hipofiz bezine, torasik ve abdominal organlara, iskelet kas dokusuna uzak metastazların olduğu izlendi. Hahn ve ark. (1994), oral tümörlerin genellikle hastalığın geç döneminde teşhis edildiğini, hastaların %84'ünün evre 3, %8'inin evre 1 ve 2, %8'inin evre 4 olduğu bildirilmiştir. WHO'nun derecelendirme sistemine (staging) göre değerlendirildiğinde (Weiss ve Frese, 1974) bu olguda tümör, evre IV olarak derecelendirildi ve kötü prognozu doğruladı.

Sitolojik uygulamalar basit, hızlı ve non-travmatik olması sebebiyle veteriner hekimlikte rutin kullanımda tercih edilmektedir. Melanin pigmenti içeren neoplastik hücrelerin sitolojik olarak tespiti birçok vakada oral melanositik neoplazilerin teşhis edilmesine yarar sağlar. Oral melanomlu vakaların sitolojik değerlendirilmeleri doku histolojisiyle yüksek oranda korelasyonlu bulunmuştur (Bonfanti ve ark., 2015; Felizzola ve ark., 1999; Gishleni ve ark., 2006).

Olguda izlenen mikroskobik bulgular oral melanom için daha önce bildirilen poligonaldaki ve içi morfoji miks tip melanomun mikroskobik özellikleri ile uyumlu bulunmuştur (Munday, 2017; Ramos-Vara, 2000). Mikroskobide izlenen nükleer atipi derecesinin prognoz tahmininde yüksek oranda belirleyici rol oynadığı bildirilmiştir (Esplin, 2008; Smedley, 2011; Vos, 1987). Aynı şekilde bu olgunun evre IV olması ve histolojik incelemede nükleer atipi ve mitoz oranının yüksek olması ile çoklu çekirdekçik bulunması gibi bulgular hastada izlenen kötü prognoz ile uyumludur.

Sonuç olarak, lenfadenopatilerde, lenfoma ve lenf yumrusu yangısı dışında diğer tümörlerin metastaz olasılığı göz ardı edilmemelidir. Baş boyun bölgesinde gözlenen lenfadenopatiler ve tümöral lezyonlarda melanom olasılığı tanı listesinde yer almalıdır. Bu olguda lenfadenopati şikâyeti olan hastadan alınan İİAB örnekleri sitolojik olarak değerlendirildiğinde, çok miktarda melanin pigmenti içeren atipik neoplastik hücrelerin izlenmesi sonucu malign melanom metastazı teşhis edildi. Primer tümörün ağız boşluğunda gözlenen kitle olduğu düşünülür, ancak doku biyopsi örneği alınmadan uzak metastazlar ve buna bağlı gelişen çoklu organ yetmezliği nedeniyle hasta kısa sürede kaybedildi. Her ne kadar olguda yaygın metastaz nedeni ile sağ kalım süresi çok kısa olsa da

tümör tanısında altın standart kabul edilen histopatolojik inceleme yanı sıra, bazı olgularda sitolojik tanı ile de erken teşhisin mümkün olduğu ve bu ön tanı ile hastanın yaşam süresi ve kalitesini artırmanın mümkün olabileceği sonucuna varılmıştır.

### Kaynaklar

- Bergman PJ. Canine oral melanoma. *Clin Tech Small Anim Pract* 2007; 22: 55-60.
- Bonfanti U, Bertazzolo W, Gracis M, Roccobianca P, Romanelli G, Palermo G, Zini E. Diagnostic value of cytological analysis of tumours and tumour-like lesions of the oral cavity in dogs and cats: A prospective study on 114 cases. *Vet J* 2015; 205(2): 322-7.
- Brodey RS. A clinical and pathologic study of 130 neoplasms of the mouth and pharynx in the dog. *Am J Vet Res* 1960; 21: 787-812.
- Esplin DG. Survival of dogs following surgical excision of histologically well-differentiated melanocytic neoplasms of the mucous membranes of the lips and oral cavity. *Vet Pathol* 2008; 45: 889-96.
- Felizzola CR, Stopiglia AJ, Araujo NS. Oral tumors in dogs. Clinical aspects, exfoliative cytology and histopathology. *Ciência Rural* 1999; 29(3): 499-506.
- Gishleni G, Roccobianca P, Ceruti R, Stefanell D, Bertazzolo W, Bonfanti U, Caniatti M. Correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology in the evaluation of cutaneous and subcutaneous masses from dogs and cats. *Vet Clin Pathol* 2006; 35(1): 24-30.
- Hahn KA, DeNicola DB, Richardson RC, Hahn EA. Canine oral malignant melanoma: prognostic utility of an alternative staging system. *J Small Anim Pract* 1994; 35(5): 251-6.
- Millanta F, Fratini F, Corazza M, Castagnaro M, Zappulli V, Poli A. Proliferation activity in oral and cutaneous canine melanocytic tumours: correlation with histological parameters, location, and clinical behaviour. *Res Vet Sci* 2002; 73: 45-51.
- Munday JS, Löhr CV, Kiupel M. Tumors of the alimentary tract. Meuten DJ. ed. In: *Neoplasms in Domestic Animals. Fifth Edition.* Iowa: Iowa State University Press 2017; pp. 499-601.
- Ramos-Vara JA, Beissenherz ME, Miller MA, Johnson GC, Pace LW, Fard A, Kottler SJ. Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases. *Vet Pathol* 2000; 37: 597-608.
- Schultheiss PC. Histologic features and clinical outcomes of melanomas of lip, haired skin, and nail bed locations of dogs. *J Vet Diagn Invest* 2006; 18: 422-5.
- Smedley RC, Spangler WL, Esplin DG, Kitchell BE, Bergman PJ, Ho HY, Bergin IL, Kiupel M. Prognostic markers for canine melanocytic neoplasms: a comparative review of the literature and goals for future investigation. *Vet Pathol* 2011; 48: 54-72.
- Smith SH, Goldschmidt MH, McManus PM. A comparative review of melanocytic neoplasms. *Vet Pathol* 2002; 39: 651-78.
- Vos JH, Van der Gaag I. Canine and feline oral-pharyngeal tumours. *Zentralbl Veterinarmed A* 1987; 34:420-7.
- Weiss E, Frese K. Histological classification and nomenclature of tumours of the skin. *Bull World Health Organ* 1974; 50:79-100.
- Williams LE, Packer RA. Association between lymph node size and metastasis in dogs with oral malignant melanoma: 100 cases (1987-2001). *J Am Vet Med Assoc* 2003; 222 (9): 1234-6.